

学位論文の要旨

Influence of visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell lung cancer

(臓側胸膜浸潤が非小細胞肺癌術後予後に与える影響の検討)

Hiroyuki Adachi

足立 広幸

Department of Surgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 外科治療学

(Doctoral Supervisor : Munetaka Masuda, Professor)

(指導教員：益田 宗孝 教授)

学位論文の要旨

Influence of visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell lung cancer

(臓側胸膜浸潤が非小細胞肺癌術後予後に与える影響の検討)

<http://ejcts.oxfordjournals.org/content/early/2015/01/05/ejcts.ezu515>.

Introduction

以前より臓側胸膜浸潤（以下 VPI）は原発性肺癌の予後不良因子であることは知られており、UICC の TNM 分類第 6 版（以下 UICC-6）では VPI を有するものは 3cm 以下の腫瘍でも T2 へ Up-staging されていた。さらに Hammar et al. (1994) らはその予後に準じた VPI の程度の分類（P0, P1 および P2）を推奨したが、UICC-6 ではこの定義が明確になされなかったため、P1 症例は pT2 へ Up-staging されるべきかが不明瞭であった。

2010 年に改定された UICC の TNM 分類第 7 版（以下 UICC-7）ではこれを改善するため、VPI をその程度に応じて 4 群（PL0, PL1, PL2 および PL3）に分類し、PL1 および PL2 を「VPI あり」と定義すると明確な記載がなされた。しかし、この分類の作成に従事した IASLC チームは“VPI に関しては不完全な解析のため、VPI の程度と予後の関係には議論の余地が残る” (Travis et al., 2008) との声明を出しており VPI の程度が肺癌根治切除術後の予後に影響を与えるかは未だ不明確である。これらの現状を鑑み、われわれは今回、VPI の程度が予後に与える影響を解析する本研究を考案した。

Materials & Methods

2005～2007 年に横浜市立大学附属病院およびその関連病院計 9 施設で非小細胞肺癌に対し肺切除術を施行した 981 例中、系統的リンパ節郭清を伴う肺葉切除もしくはそれ以上の「根治切除術」を施行されたのは 734 例。このうち UICC-7 に準拠し術後病理組織学的検査で p-T1-3N0-2 と診断され、かつ VPI の程度が PL0, PL1 または PL2 であった 639 例を対象とした。まず PL0, PL1, PL2 の 3 群に分類し各群の術後全生存期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析し、さらに Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行い VPI が独立した予後不良因子であるか検討した。続けて各 pN ステージ別に層別解析を行い VPI の程度およびその有無が各サブグループにおいて予後に影響を与えるかを検討した。

Results

対象は男性 400 例，女性 239 例，平均年齢 67.2 歳．VPI の程度で分類すると PL0 群 462 例，PL1 群 135 例，PL2 群 42 例であった．VPI の程度が進むほど腫瘍径が大きく，リンパ節転移の頻度が高くなり，術後補助化学療法が導入される傾向が見られた．その他の年齢，組織型などの背景因子には有意な群間差は見られなかった．術後フォローアップ期間中央値は 65.0 カ月（範囲；1 - 97 カ月）で，全症例の術後 5 年全生存率は 72.2%であった．各群における術後 5 年全生存率は PL0 群 75.9%，PL1 群 63.6%，PL2 群 54.1%と PL0 群は有意に PL1 群より予後良好であったが（ $p = 0.008$ ），PL1 群と PL2 群間には有意差を認めなかった（ $p = 0.22$ ）．単変量解析では年齢，性別，術式，組織型，最大腫瘍径，VPI，リンパ節転移が有意な予後不良因子であり，これらを用いて多変量解析を行ったが VPI は独立した予後不良因子の 1 つであった（ $p = 0.028$ ，ハザード比 1.397 [95% CI; 1.036 - 1.883]）．

層別解析では N0 サブグループ（ $n = 502$ ）では PL0 群は PL1 群と比べ有意に予後良好（ $p = 0.003$ ）であり，また VPI あり・なしで群分けすると有意に VPI なし群の予後が良好であった（ $p = 0.002$ ）．N1 サブグループ（ $n = 69$ ）では PL0 群は PL1 群・PL2 群と比し予後良好の傾向にあったが有意差は見られなかった．しかし VPI あり・なしで群分けすると VPI なし群は有意に予後良好であった（ $p = 0.002$ ）．N2 サブグループ（ $n = 68$ ）では VPI の程度・有無のどちらの群分けでも有意な差を認めなかった．いずれのサブグループでも PL1 群と PL2 群に有意な予後の差は見られなかった．

Discussion

本研究では全解析で PL1 群と PL2 群の術後予後に有意な差を認めなかった．この結果は，先に PL1 と PL2 の間に予後の差を認めないと報告した Shimizu et al. (2004)および Kawase et al. (2010)の研究結果とも一致する．これらの報告も踏まえ，本研究結果からは PL1 と PL2 間には予後の差を認めない，すなわち VPI の程度は非小細胞癌根治切除術後の予後に影響を与えず VPI の有無が予後に影響を与える因子であるとわれわれは考える．

本研究の特徴は層別解析にて各 pN サブグループにおける VPI の程度およびその有無が予後に与える影響も検討した点である．N0 サブグループ，N2 サブグループの結果は UICC-7 の Staging 規則を支持するものであったが，N1 サブグループの結果では N1 でも VPI の有無が予後に影響を与えるとの結果であった．UICC-7 では VPI の有無は N1 症例

では Staging に反映されない分類となっており，この相違に関しては今後のさらなる検討が必要であろう．

引用文献

Hammar SP. (1994), “Common tumors”, Dari DH, Hammar SP (ed), *Pulmonary Pathology*, 2nd ed., Springer, New York, pp 1138.

Kawase A, Yoshida J, Ishii G, Hishida T, Nishimura M, Nagai K (2010). Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 5, 1784-8.

Shimizu K, Yoshida J, Nagai K, Nishimura M, Yokose T, Ishii G, Nishiwaki Y (2004). Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 127, 1574-8.

Travis WD, Brambilla E, Rami-Porta R, Vallières E, Tsuboi M, Rusch V, Goldstraw P. (2008). Visceral pleural invasion: pathologic criteria and use of elastic stains: proposal for the 7th edition of the TNM classification for lung cancer, *J Thorac Oncol*, 3, 1384-90.

論文目録

I. 主論文

Influence of visceral pleural invasion on survival in completely resected non-small-cell lung cancer.

Adachi H, Tsuboi M, Nishii T, Yamamoto T, Nagashima T, Ando K, Ishikawa Y, Woo T, Watanabe K, Kumakiri Y, Maehara T, Morohoshi T, Nakayama H, Masuda M :

Eur J Cardiothorac Surg, doi: 10.1093/ejcts/ezu515, 2015 Jan.

II. 副論文

なし

III. 参考論文

1. 同時両側気胸に対し一期的手術後、同時両側再発を来したマルファン症候群の1手術例.

足立広幸, 諸星隆夫, 齋藤志子, 橋本昌憲, 坪井正博, 益田宗孝 :

日本呼吸器外科学会雑誌 第29巻第6号 706頁～712頁 平成27年9月発行.

2. Therapeutic outcome after resection of pulmonary metastases from oral and/or head and neck cancers: complete republication of the article published in Jpn J Chest Surg.

Adachi H, Yamamoto T, Saito S, Nemoto H, Rino Y, Masuda M :

Gen Thorac Cardiovasc Surg. Vol.63, No.8, Page 459-646, 2015 Aug.

3. A resected case of combined small cell lung carcinoma with carcinosarcoma.

Noma D, Morohoshi T, **Adachi H**, Natsume I, Ookouchi M, Tsuura Y, Tsuboi M, Masuda M :

Pathol Int. Vol.65, No.6, Page 332-334, 2015 Jan.

4. 自然気胸術後再発予防目的の壁側胸膜合併切除についての検討.
足立広幸, 諸星隆夫, 野間大督, 末松秀明, 坪井正博, 益田宗孝 :
日本気胸肺嚢胞性疾患学会雑誌 第 13 巻第 3 号 171 頁～174 頁 平成 26 年 3 月発行
5. 口腔頭頸部癌肺転移切除症例の検討.
足立広幸, 山本健嗣, 齋藤志子, 根本寛子, 利野 靖, 益田宗孝 :
日本呼吸器外科学会雑誌 第 26 巻第 6 号 591 頁～596 頁 平成 24 年 9 月発行.
6. 胸腺原発低分化神経内分泌癌の 1 切除例.
足立広幸, 山本健嗣, 齋藤志子, 利野 靖, 益田宗孝 :
日本呼吸器外科学会雑誌第 26 巻第 2 号 203 頁～207 頁 平成 24 年 3 月発行.
7. Clinical significance of immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1 receptor and matrix metalloproteinase-7 in resected non-small cell lung cancer.
Yamamoto T, Oshima T, Yoshihara K, Nishi T, Arai H, Inui K, Kaneko T, Nozawa A, **Adachi H**, Rino Y, Masuda M, Imada T :
Exp Ther Med. Vol.3, No.5, Page797-802, 2012 May.
8. Intrapleural Analgesia Using Ropivacaine for Postoperative Pain Relief after Minimally Invasive Thoracoscopic Surgery.
Ishikawa Y, Maehara T, Nishii T, Yamanaka K, **Adachi H**, Saito S, Masuda M :
Ann Thorac Cardiovasc Surg. Vol.18, No.5, Page429-433, 2012 Apr.
9. Intralobar pulmonary sequestration supplied by an anomalous aneurismal artery.
Ando K, Maehara T, **Adachi H**, Konishi T, Fukata M, Furukawa H, Kakuta Y, Masuda M :
Ann Thorac Surg. Vol.93, No.1, Page319-322, 2012 Jan.

10. Giant Desmoid Tumor of the Chest Wall.

Yamamoto T, Rino Y, **Adachi H**, Yukawa N, Wada N, Suzuki S, Isomatsu Y,
Masuda M, Imada T :

J Thorac Oncol. Vol.6, No.2, Page393-394, 2011 Feb.

11. 腹腔鏡補助下に切除した虫垂粘液嚢胞腺腫の1例.

湯川寛夫, 利野 靖, 菅野伸洋, 佐藤 勉, 山田六平, 松浦 仁, 山本健嗣, **足立広幸**,
大中臣康子, 益田宗孝 :

日本外科系連合学会誌 第36巻第4号 658頁～664頁 平成23年8月発行

12. 初発の原発性自然気胸を保存的治療した後の再発に関わる因子の解析.

安藤耕平, 前原孝光, 齋藤志子, 青山徹, **足立広幸**, 益田宗孝 :

日本呼吸器外科学会雑誌 第25巻第4号 367頁～372頁 平成23年5月発行

13. 【胸部外科の指針】多発原発性肺癌手術例の検討.

足立広幸, 前原孝光, 安藤耕平, 益田宗孝 :

胸部外科 第63巻第5号 347頁～354頁 平成22年5月発行

14. 妊娠第21週に胸腔鏡下手術を施行した自然気胸の1例.

足立広幸, 前原孝光, 正津晶子, 安藤耕平, 坂本和裕 :

日本呼吸器外科学会雑誌 第23巻第6号 833頁～837頁 平成21年7月発行

15. 原発性自然気胸に対する保存的治療の成績.

前原孝光, 正津晶子, **足立広幸**, 森川哲行 :

日本気胸嚢胞性肺疾患学会雑誌 第9巻第2号 121頁～124頁 平成21年11月発行

16. 肺腺癌に対して化学療法(Paclitaxel+Carboplatin)施行後, 直腸穿孔を認めた1例.

鮫島譲司, **足立広幸**, 川本昌和, 佐伯博行, 加藤直人, 藤沢順, 松川博史, 利野靖, 益
田宗孝 :

癌と化学療法 第36巻第2号 301頁～304頁 平成21年2月発行

17. Liver Infarction due to Liver Abscess.

Ashida A, Matsukawa H, Samejima J, Fujii K, **Adachi H**, Ishikawa Y, Kato N,
Kawamoto M, Fujisawa J, Rino Y, Imada T :

Dig Surg. Vol.25, No.4, Page258-259, 2008 Jul.

18. An improved technique for esophagojejunostomy after total gastrectomy with a novel anvil grasping forceps.

Ashida A, Matsukawa H, Samejima J, Fujii K, **Adachi H**, Ishikawa Y, Kato N,
Fujisawa J, Rino Y, Imada T

J Am Coll Surg. Vol.206, No.4, Page754-755, 2008 Apr.

19. 末梢型カルチノイド・tumorlet を伴ったびまん性特発性肺神経内分泌細胞過形成の 1 例.

正津晶子, 前原孝光, **足立広幸**, 石田安代, 森川哲行, 角田幸雄 :

肺癌 第 48 巻第 3 号 215 頁～220 頁 平成 20 年 6 月発行.

20. 3%ホルマリン液を用いた出血性皮膚浸潤を有する進行・再発乳癌の固定療法.

足立広幸, 藤沢順, 原田浩, 加藤直人, 松川博史, 益田宗孝 :

日本臨床外科学会雑誌 第 68 巻第 11 号 2731 頁～2735 頁 平成 19 年 11 月発行

21. IABP が有効であった大動脈基部仮性瘤の 1 例.

足立広幸, 井元清隆, 鈴木伸一, 内田敬二, 郷田素彦, 初音俊樹, 沖山信, 小菅宇之, 豊田洋, 高梨吉則 :

日本心臓血管外科学会雑誌 第 35 巻第 6 号 367 頁～370 頁 平成 18 年 12 月発行

22. 臍頭部腫瘤像を呈した十二指腸原発平滑筋肉腫の 1 例.

土田知史, **足立広幸**, 岩崎博幸, 長晴彦, 高梨吉則, 今田敏夫 :

日本臨床外科学会雑誌 第 66 巻第 9 号 2177 頁～2180 頁 平成 17 年 9 月発行

23. 甲状腺全摘後も甲状腺機能亢進症が持続し,TSH 受容体抗体陽性であった甲状腺濾胞癌骨転移の 1 例.

足立広幸, 土田知史, 韓仁燮, 藤井慶太, 鹿原健, 岩崎博幸 :

日本臨床外科学会雑誌 第 65 巻第 9 号 2319 頁～2324 頁 平成 16 年 9 月発行

24. 腹腔鏡が診断に有用であった大網裂孔ヘルニアかん頓の 1 例 - 本邦報告 188 例の集計 -.

土田知史, 米山克也, 佐々木一嘉, 神康之, 足立広幸, 韓仁燮, 藤井慶太, 岩崎博幸, 鹿原健 :

日本消化器外科学会雑誌 第 37 巻第 4 号 440 頁～445 頁 平成 16 年 4 月発行